



ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación del diagnóstico y tratamiento al egreso hospitalario en
pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva CrónicaValuation of diagnosis and treatment of patients with Chronic Obstructive
Pulmonary Disease on discharge

Calderoli Vargas FE

Cátedra de Neumología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad
Nacional de Asunción.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) afecta a millones de personas, es la cuarta causa de muerte en el mundo y es una enfermedad prevenible. El costo anual y los gastos que causa durante una exacerbación, pueden representar un gasto catastrófico para cualquier familia y para la sociedad, por lo que el manejo ambulatorio de los pacientes con EPOC es de suma importancia. **Objetivos:** general: evaluar la clasificación del diagnóstico, la adecuación del tratamiento y las recomendaciones no farmacológicas; específico: conocer el hábito tabáquico, síntomas y signos principales, y clasificar según gravedad a los diagnosticados por espirometría, al egreso hospitalario en los pacientes con EPOC. **Material y métodos:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo con componente analítico. Se incluyeron 62 pacientes con EPOC al egreso en un hospital universitario (años 2004 a 2008). **Resultados:** en el 46,8% de los pacientes se realizó espirometría. Los fármacos utilizados, en orden decreciente de frecuencia, fueron β_2 agonistas de acción corta 96,8 %, anticolinérgicos 93,5 %, β_2 agonistas de acción larga 46,8%, corticoides inhalados de acción larga 46,8%, corticoides orales 25,8%, corticoides inyectables 6,5%, corticoides inhalados de acción corta 4,8%, y mucolíticos 1,6%; recomendaciones no farmacológicas 24,2%. En relación al hábito tabáquico el 87,1% fueron fumadores o ex fumadores. Entre los enfermos que se realizaron espirometría, la edad media fue de 68,97 años, el 79,3% fueron del sexo masculino, residentes en su mayoría en la Región Central del país; 89,7% habían sido fumadores o ex fumadores con los siguientes síntomas y signos: disnea 89,7%, tos 72,4%, expectoración 62,1%, y sibilancias 51,7%. La gravedad de la enfermedad según grados fue I (Leve) 7%, II (Moderada) 24,1%, III (Grave) 31% y IV (Muy grave) 37,9%. **Conclusiones:** En el 47% de los pacientes diagnosticados como EPOC fue realizada la espirometría. Los fármacos más utilizados fueron los β_2 agonistas de acción corta, los anticolinérgicos de acción corta, seguidos de los β_2 agonistas y corticoides inhalados de acción larga, corticoides orales y otros. Las recomendaciones no farmacológicas fueron escasas. Los síntomas y signos más frecuentes en los clasificados por la espirometría, fueron la disnea, tos, expectoración y sibilancias. La mayoría se hallaban en la categoría de grave a muy grave.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, terapéutica, clasificación.

Autor correspondiente: Prof. Dr. Floriano E Calderoli Vargas. Cátedra de Neumología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. UNA, Dr. Montero 658. Asunción-Paraguay.
E-mail: fecalderoli@hotmail.com

Fecha de recepción 2 de diciembre 2010, *aceptado el* 2 de junio 2011.

ABSTRACT

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) affects millions of people around the world; and globally it represents the fourth cause of death, although a preventable one. The annual cost of the disease and the money spent during the exacerbation can represent a catastrophic expense for the family and society; this makes the ambulatory treatment of the COPD of the outmost importance. **Objectives:** to evaluate the classification of the diagnosis, the adequacy of treatment, and the non-pharmacologic recommendations. As specific aim: to know smokers, main signs and symptoms, and to classify according to severity to those diagnosed by spirometry on discharge from hospital in patients with COPD. **Material and methods:** this study was observational, descriptive, and retrospective, with analytic component. Sixty two patients with COPD on discharge were included of a teaching hospital (years 2004 to 2008). **Results:** 46,8% of patients spirometry was done. The drugs used in decreasing frequency were short acting β 2 agonists 96,8%, anticholinergics 93,5%, long acting β 2 agonists 46,8%, long acting inhaled steroids 46,8%, oral steroids 25,8%, intravenous steroids 6,5%, short acting inhaled steroids 4,8%, and mucolitics 1,64%; non pharmacologic recommendations 24,2%. In relation to risk factors 87,1% were smokers or previous smokers. Between patients submitted to spirometry, the average age was 68,97 years, 79,3% were males, living the majority in the Central Region of the country; 89,7% were smokers or ex smokers with the following signs and symptoms: dyspnea 89,7%, cough 72,4%, sputum production 62,1%, wheezing 51,7%. Severity of illness according to grades were I (Mild) 7%, II (Moderate) 24.1%, III (Severe) 31% and IV (Very severe) 37,9%. **Conclusions:** in 47% of patients diagnosed as COPD spirometry was done. The more used drugs were: short acting β 2 agonists, short acting anticholinergics, followed by inhaled oral steroids and others. The non pharmacologic recommendations were rare. The more frequent signs and symptoms were dyspnea, cough, sputum production and wheezing. The majority was in category of severe or very severe.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive, therapeutics, classification.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se caracteriza por una limitación progresiva al flujo de aire, asociada con una respuesta inflamatoria pulmonar anómala a partículas y gases nocivos, que no es completamente reversible. Cursa con disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y reducción de la relación VEF1/capacidad vital forzada (CVF), pero es prevenible y tratable, con afectación sistémica extrapulmonar (1-3).

En el año 2000, se registraron en el mundo, aproximadamente 2.700.000 muertes por EPOC, la mitad de ellos en la Región del Pacífico Occidental, en su mayoría en China. Alrededor de 400.000 muertes ocurren cada año en países industrializados, con un incremento de 500.000 fallecidos, entre 1990 y el año 2000 (4).

La EPOC es la cuarta causa de morbilidad en los Estados Unidos y se estima que para el año 2020, será la quinta causa en el impacto global por enfermedades, de acuerdo con el criterio de la suma de años perdidos debido a muertes prematuras y años vividos con incapacidad, ajustados a la severidad de la incapacidad ("Disability- Adjusted Life Year"- DALYs)

de la EPOC, y la tercera causa de mortalidad a nivel mundial (1,4). La prevalencia aproximada de EPOC en el mundo es de 280 millones de personas (5).

En España la prevalencia de la EPOC es de 9,1% en edades comprendidas entre los 40 y 70 años (2). En Latinoamérica la prevalencia de la EPOC oscila entre el 7,8% (ciudad de México) y 19,7% (Montevideo) (2,6).

Un meta-análisis realizado sobre estudios de prevalencia en 28 países, entre 1990 y 2004, y otro realizado en Japón, describió que la prevalencia de la EPOC (Estadio I y superior) fue mayor en fumadores y ex fumadores, que en no fumadores, en individuos mayores de 40 años y en hombres, debido a la epidemia del tabaquismo, y a un cambio en las características demográficas en la mayoría de los países, por una mayor expectativa de vida de la población (1). En México la EPOC, ocupa el sexto lugar, dentro de las diez primeras causas de mortalidad general, donde se estima que más del 40% de sus costos directos se relacionan con la asistencia hospitalaria, un 37% con el tratamiento farmacológico y dos tercios de éste se originan por el uso ambulatorio de los medicamentos (7).

En nuestro país, la mortalidad por EPOC fue de 70 fallecidos en el año 2004, con una tasa de 1,2 por 100 000 habitantes y de 42 muertes, con una tasa de 1x100 000 habitantes en el año 2008. El grupo de edad más afectado, en ese periodo, fue de 65 años o más (66%), con una tendencia a la disminución de las tasas de mortalidad del 55% en relación al quinquenio de 1990-94 (8,9).

La detección de casos con EPOC, utilizando la prueba funcional respiratoria (espirometría) es un elemento esencial para el diagnóstico y control de esta afección. Su finalidad es identificar los procesos ventilatorios obstructivos en la comunidad, por los cuales se puede clasificar la severidad de la EPOC. La detección de casos en sí misma tiene poca importancia a menos que sea seguida por un tratamiento integral, por medio del cual se alivia el sufrimiento de los pacientes, evita las exacerbaciones y se mejora la calidad de vida de los mismos.

La espirometría y la presión parcial de oxígeno en sangre (Pa O₂) son los elementos que se tienen en cuenta para determinar actualmente la gravedad de la EPOC, y por consiguiente el tratamiento apropiado (1).

En Sevilla, España, se realizó un estudio sobre el análisis del tratamiento tras el egreso hospitalario en pacientes con EPOC, con el objetivo de conocer la utilización adecuada de los medicamentos y de las recomendaciones no farmacológicas (10).

Los tratamientos que reciben actualmente los enfermos con EPOC, como los agonistas β_2 adrenérgicos, anticolinérgicos, corticoides inhalados y otros, no siempre se ajustan a las normativas vigentes que están en función de la gravedad y número de exacerbaciones que ha presentado el paciente en los últimos meses (10).

Las medidas de prevención primaria, como la protección específica con vacunas antigripales y antineumocócicas, son importantes para prevenir las exacerbaciones, conjuntamente con la rehabilitación respiratoria, medidas de soporte, alimentación y ejercicios. La vacuna antigripal puede reducir aproximadamente en el 50% las formas graves y la muerte por EPOC; y la vacuna antineumocócica ha demostrado su eficacia para disminuir, la neumonía adquirida de la comunidad, en pacientes con EPOC, menores de 65 años, con VEF1 < 40% del valor de referencia (10-14).

En nuestro país no existe un estudio similar al actual en pacientes con EPOC, que nos permita la detección de esta enfermedad, utilizando la espirometría, radiografía de tórax y la gasometría arterial (casos graves) a los efectos de planificar las estrategias para mejorar el diagnóstico y tratamiento oportuno del mismo, de acuerdo a la clasificación actual de dicha enfermedad, incluida las recomendaciones no farmacológicas.

El objetivo general de este estudio es evaluar la clasificación del diagnóstico, la adecuación del tratamiento y las recomendaciones no farmacológicas; y los específicos: conocer la edad, sexo, el hábito tabáquico, síntomas y signos principales, procedencia, y clasificar según gravedad a los diagnosticados por espirometría, al egreso hospitalario en los pacientes con EPOC, según la Global Iniciativa for Obstructive Lung Disease (GOLD) 2005-6 (1, 11).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron en este estudio 62 pacientes con EPOC al egreso hospitalario, con o sin complicaciones, de ambos sexos, de 42 a 91 años, de la Cátedra de Neumología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, durante el periodo comprendido entre los años 2004 y 2008, provenientes de 10 Regiones Sanitarias del país. Fueron excluidos del estudio los enfermos con EPOC fallecidos durante la internación, con prueba pos broncodilatadora positiva (VEF1 mayor a 12% y de 200 ml, en relación al VEF1 de la primera prueba) en la espirometría, aquellos trasladados a otros servicios, y los que no tenían información suficiente. El diseño del estudio fue observacional, descriptivo, retrospectivo con componente analítico. Las historias clínicas fueron registradas de acuerdo al número original de cada uno de ellas y revisadas en su totalidad, teniendo en cuenta las siguientes variables seleccionadas: edad, sexo, residencia habitual (Región Sanitaria), fecha de ingreso, fecha de diagnóstico, motivo de consulta, resultado de la espirometría, resultado de la gasometría arterial, hábito tabáquico, tratamiento farmacológico completo y recomendaciones no farmacológicas tras el alta hospitalaria.

Para valorar la clasificación del diagnóstico, calidad de los tratamientos farmacológicos y las recomendaciones no farmacológicas, se utilizó la Guía GOLD: Estrategia global para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, versión 2006, y la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC, de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica- Asociación Latinoamericana del Tórax, versión 2007 (1,2). Los métodos estadísticos utilizados fueron: el promedio o media aritmética y el desvío estándar para resumir los datos en escala cuantitativa; para los datos en escala cualitativa y cifras relativas: el porcentaje, con denominador mayor de 20, y la prueba del chi cuadrado, con corrección de Yates y Mantel- Haenszel, la prueba exacta de Fisher (cuando un valor esperado fue menor de 5), aplicadas a tablas de contingencia 2x2, para determinar la significación estadística de los factores de riesgo, signos, síntomas, los medicamentos utilizados, sexo y grupos de edad de los pacientes, en relación al diagnóstico de la enfermedad, con una $p < 0,05$. Los resultados se analizaron con el sistema Epi- info; versión 6,04 (15-18).

La clasificación espirométrica de la gravedad de la EPOC utilizada fue (VEF1 post broncodilatador) la siguiente: Estadio I Leve (VEF1/CVF $< 0,70$. VEF1 $\geq 80\%$ del valor de referencia). Estadio II Moderado (VEF1/CVF $< 0,70$. VEF1 entre 50% y 80% del valor de referencia). Estadio III Grave (VEF1/CVF $< 0,70$. VEF1 entre 30% y 50% del valor de referencia).

Estadio IV Muy grave (VEF1/CVF<0,70. VEF1<30% o VEF1<50% de los valores de referencia más insuficiencia respiratoria).

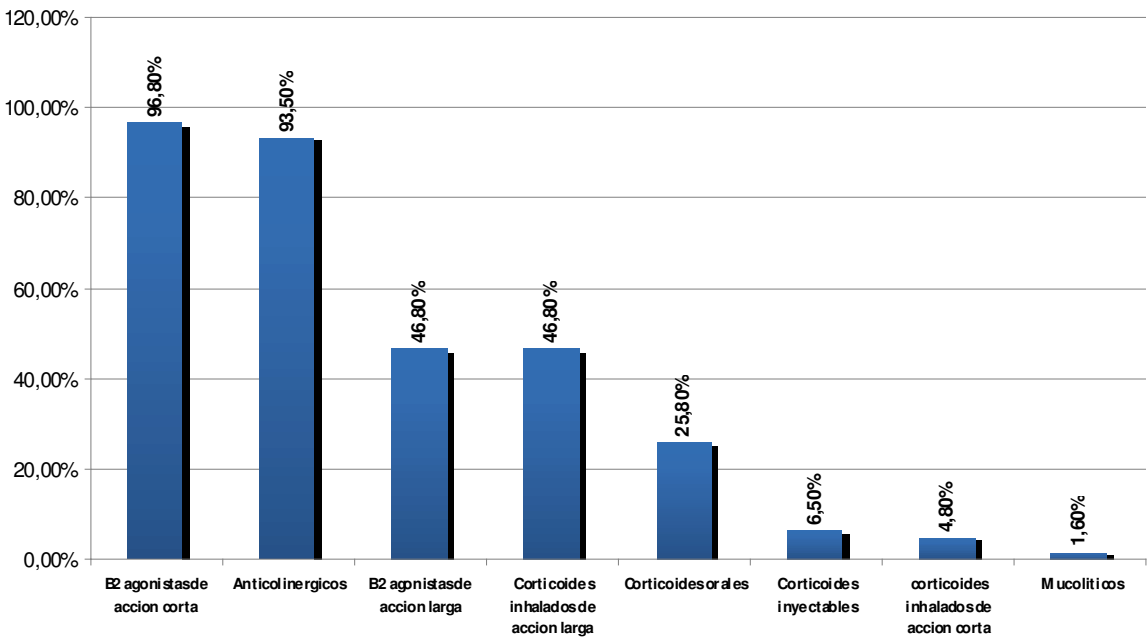
Se consideró insuficiencia respiratoria cuando la presión parcial arterial de oxígeno (PaO2) fue inferior a 60 mm de Hg (8,0 KPa), con o sin presión parcial arterial de dióxido de carbono (Pa CO2) superior a 50 mm de Hg (6,7 KPa), respirando aire ambiente y a nivel del mar.

Asuntos éticos: La base de datos elaborados para la evaluación, no incluyó información que identificara al paciente, salvo el número de las historias clínicas. Se adoptaron las medidas necesarias para evitar el acceso de terceros a esta información.

RESULTADOS

Fueron diagnosticados como EPOC sin espirometría 33 pacientes (53,2%) y 29 (46,8%) por espirometría. Todos los pacientes recibieron algún tipo de medicación respiratoria para su enfermedad. Los fármacos utilizados, en orden decreciente de frecuencia fueron β2 agonistas de acción corta 60 pacientes (96,8%), anticolinérgicos 58 (93,5%), β2 agonistas de acción larga 29(46,8%), corticoides inhalados de acción larga 29 pacientes (46,8%), corticoides orales 16 (25,8%), corticoides inyectables 4 (6,5%), corticoides inhalados de acción corta 3 (4,8%) y mucolíticos en un enfermo (1,6%) Figura 1.

Figura 1. Medicación respiratoria utilizada en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica , Cátedra de Neumología , 2 004 - 2008.



Fuente: Cátedra de Neumología. FCM.UNA.

Recibieron tratamiento combinado 50 pacientes (80,6%) con agonistas β2 adrenérgicos (salbutamol) y anticolinérgicos (bromuro de ipratropio), de los cuales 33 (53,2%) fueron con

inhaladores y 17 (27,4%) con nebulizadores. De los 26 pacientes que utilizaron $\beta 2$ agonistas y corticoides inhalados de acción larga, 21 (33,9%) estaban combinados (salmeterol+fluticasona) en inhaladores y entre los enfermos que fueron tratados con corticoides orales, en su totalidad utilizaron la prednisona. Del total de anticolinérgicos utilizados, 54 (87,1%) fueron de corta duración (bromuro de ipratropio) y cuatro (6,5%) de larga duración (bromuro de tiotropio).

La distribución de los medicamentos respiratorios, en relación a los pacientes diagnosticados con EPOC por o sin espirometría, no presentaron diferencias estadísticamente significativas: salbutamol más ipratropio (Aerosol) comparado con el salmeterol más fluticasona (Aerosol): $p=0,578$, salbutamol (Aerosol) con el salbutamol más ipratropio (Aerosol): $p=0,450$, y los corticoides inhalados de larga duración (Aerosol) con los corticoides inhalados de acción corta (Aerosol): $p=0,28$. En relación a las recomendaciones no farmacológicas al egreso hospitalario: 15 pacientes (24,2%) recibieron algunas recomendaciones específicas para la prevención primaria; como la aplicación de la vacuna antigripal y antineumocócicas o consejos para dejar de fumar.

Del total de enfermos 48 (77,4%) fueron del sexo masculino y 14 (22,6%) del sexo femenino. Edad mínima de 42 años y máxima de 91años, promedio de 68 años \pm 10,6 años. Los grupos de edad más afectados fueron los de 60 a 79 años, con un total de 39 pacientes (62,9%).

Entre los 29 enfermos con EPOC diagnosticados por espirometría, la edad media fue de 68,97 años ($DE\pm 9,4$); de los cuales 23(79,3%) fueron del sexo masculino, 26(89,7%) habían sido fumadores o ex fumadores con los siguientes síntomas y signos; disnea: 26(89,7%), tos: 21(72,4%), expectoración: 18(62,1%) y sibilancias 15(51,7%) pacientes. La gravedad de la enfermedad según grados GOLD fue: I (Leve) dos casos (7%), II (Moderada) siete (24,1%), III (Grave) nueve (31%) y IV (Muy grave) 11 (37,9%) Véase Tabla 1.

Tabla 1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, casos diagnosticados por espirometría, según gravedad (grados GOLD*) - Cátedra de Neumología, FCM-UNA. 2004-2008

Variables	Grados GOLD*				TOTAL n=29
	I (n=2) Leve	II (n=7) Moderado	III (n=9) Grave	IV (n= 11) Muy grave	
Edad media (años)	75,5	68,7	68,2	67,5	68,97 \pm 9,4
Sexo masculino	2	5	6	10	23 (79,3%)
Fumador actual	1	2	2	3	8 (27,6%)
Ex fumador	1	5	4	8	18 (62,1%)
Síntomas y signos					
Tos	2	3	8	8	21 (72,4%)
Expectoración	1	3	7	7	18 (62,1%)
Sibilancias	-	3	6	6	15 (51,7%)
Disnea	1	6	9	10	26 (89,7%)

*GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Los datos se presentan como número de casos (porcentaje) o media, \pm desviación estándar. Fuente: Cátedra de Neumología. Facultad de Ciencias Médicas. U.N.A

De los 33 pacientes con diagnóstico médico de EPOC sin espirometría, la edad media fue de 66,97 años ($DE \pm 11,7$) de los cuales 26(78,8%) fueron del sexo masculino 28(84,8%) con antecedentes tabáquicos (fumadores o ex fumadores); con los siguientes síntomas y signos: disnea: 32(97%), expectoración: 12 (36,4%), tos: 11 (33,3%) y sibilancias: 7 (21,2%). Véase Tabla 2.

Tabla 2. Características de la población con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diagnosticados sin espirometría. Cátedra de Neumología, 2004-2008	
Variables	TOTAL n = 33
Edad media (años)	66,97 ± 11,7
Sexo masculino	26 (78,8 %)
Fumador actual y ex fumador	28 (84,8 %)
Signos y síntomas	
Tos	11 (33,3 %)
Expectoración	12 (36,4 %)
Sibilancias	7 (21,2 %)
Disnea	32 (97,0%)

Los datos se presentan como número de casos (porcentaje) o media, ± desviación estándar. Fuente: Cátedra de Neumología. Facultad de Ciencias Médicas. U.N.A.

En relación al hábito tabáquico, de los 62 enfermos, 54 (87,1%) fueron fumadores o ex fumadores y ocho (12,9%) nunca fumaron; y de estos últimos, uno con tabaquismo pasivo. No se observó diferencia estadísticamente significativa en relación al hábito tabáquico (p=0,7135) entre los enfermos con EPOC, diagnosticados por o sin espirometría y los grupos de edad (p=0,7863). En relación a los síntomas y signos, entre los casos con EPOC, diagnosticados por o sin espirometría, la tos registro una p=0,0048, las sibilancias: p=0,0251; la disnea: p=0,3320 y la expectoración, con una p=0.0773. Los 62 pacientes provenían de 10 Regiones Sanitarias del país, como ser Central: 46,8%; Capital: 30,6%; San Pedro: 6,5%; Misiones: 4,8% y Cordillera 3,2%, entre las mas importantes.

DISCUSIÓN

En relación al tratamiento prescrito en este estudio, los fármacos más utilizados fueron los β2 agonistas de acción corta (salbutamol), seguido por los anticolinérgicos de acción corta (bromuro de ipratropio) y ambos combinados, β2 agonistas y corticoides inhalados de larga duración y otros, debido a la gravedad de los casos que necesitaban fármacos de acción rápida de entrada y los de larga duración una vez estabilizado el cuadro.

Al comparar los fármacos utilizados por otros países, se observó que en el estudio realizado en el Hospital General Universitario en Sevilla de España, los más utilizados, en orden decreciente de frecuencia, fueron los anticolinérgicos, agonistas β2 adrenérgicos inhalados de corta duración, adrenérgicos de larga duración, corticoides orales, corticoides inhalados, mucolíticos y xantinas; un 50% de los enfermos recibieron tratamiento combinado con agonistas β2 adrenérgicos más anticolinérgicos, y corticoides inhalados en un 49% de estos pacientes (10). En Europa, la utilización de los agonistas β2 adrenérgicos inhalados oscila entre 11 y 37% de los casos, anticolinérgicos entre 5 y 19%, teofilinas entre 5 y 26% y los corticoides inhalados oscilaron entre 9 y 26% (14).

En España, dos estudios (19,20) utilizaron esquemas de tratamientos similares al anterior, excepto en el uso de las teofilinas (10-15% vs 0%); esta disminución de su utilización parece aceptable, de acuerdo a un meta-análisis, cuyos resultados indicaban que la administración de teofilinas no reducía las estancias hospitalarias, ni las readmisiones, y producían más efectos colaterales que el placebo (10). Existen guías generales de tratamiento de la EPOC, en especial de las formas moderadas a muy severas, parecido a la mayoría de los casos de este estudio, donde debe utilizarse broncodilatadores de larga duración como tratamiento regular y corticoides inhalados de larga duración en las formas graves y muy graves si presentan exacerbaciones frecuentes (1,5), y en este estudio, los broncodilatadores inhalados de larga duración fueron utilizados en un 46,8% de los pacientes, similar a lo observado en el estudio de Sevilla (51,9%) (10).

En cambio el 42,0 % de los pacientes de este estudio fueron tratados con combinaciones de B2 agonistas y corticoides inhalados de larga duración, en su mayoría salmeterol más fluticasona, luego de estabilizado el cuadro. Las recomendaciones no farmacológicas para disminuir las exacerbaciones de la EPOC, fueron solamente del 24,2%, que incluían la aplicación de la vacuna antigripal con la antineumocócica y los consejos para dejar de fumar, similar al estudio de Sevilla, en donde menos del 30% de los informes de alta tenían recomendaciones específicas, referente a la prevención de la EPOC (10).

Los más afectados fueron del sexo masculino, y los de 60 a 79 años de edad, con una edad media de $68 \pm 10,6$ años, con características similares al de Sevilla, España, donde la edad media fue de $69 \pm 10,3$ años, y 86 % del sexo masculino (10).

Los pacientes de este estudio, con diagnóstico de EPOC por espirometría, clasificados según gravedad (grados GOLD) presentan cierta similitud con los resultados del Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) en relación al antecedente del hábito tabáquico y los síntomas y signos principales, aunque en esta investigación la disnea y sibilancias ocuparon los primeros lugares, seguidos de la tos y expectoración, donde la gravedad (grados GOLD) observados en pacientes con EPOC estable, no internados en hospitales, fue mayor en los leves y moderados (83,2%), seguidos de las formas graves y muy graves (6,8%), en contrapartida de lo sucedido en los enfermos internados en el hospital (3,6). Comparando los pacientes con EPOC, diagnosticados por o sin espirometría, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo, disnea y expectoración, en cambio la tos y las sibilancias, presentaron diferencias estadísticamente significativas, probablemente por tratarse de pacientes con exacerbaciones frecuentes de su afección de base.

Del total de pacientes incluidos en este estudio, la mayoría provenían de Regiones Sanitarias más cercanas a la Cátedra de Neumología (ubicada en Asunción), como Central, Capital y de otras más alejadas de Asunción, como San Pedro y Misiones, seguida de Cordillera entre otras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Estrategia global para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: GOLD (Resumen); Bethesda. MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2006.
2. Peces-Barba G, Barbera JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008; 44(5):271-81.

3. Muiño A, López Varela MV, Menezes AM. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sus principales factores de riesgo: proyecto PLATINO en Montevideo. *Rev Med Uruguay* 2005; 21: 37-48.
4. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397- 412.
5. Celli B. Update on the Management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451-1462
6. López MV, Muiño A, Pérez R, Jardim JR, Tálamo C, Montes de Oca M, et al. Tratamiento de la EPOC en 5 ciudades de América Latina: estudio PLATINO. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44(2):58-64.
7. Navarro F. Efecto de las combinaciones salbutamol- ipratropio y salbutamol- tiotropio inhalados y teofilina vía oral en pacientes con EPOC. Análisis de costo/efectividad. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2006 Abril - Junio; 19(2):122-26.
8. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Defunciones generales según causas y grupos de edad. Paraguay, 2004-08. Asunción: El Ministerio; 2009
9. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). 1er.Consenso Paraguay: aspectos principales. Asunción, 2000.
10. Flores S, Alvarez C, Ruiz J, Prado E, Gil MV. Análisis del tratamiento tras el egreso hospitalario en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2007 Abril - Junio; 20(2):113-18.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Workshop Report, Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Update Sept. 2005. Bethesda. MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2005.
12. Pauwels R. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD): time to act. *Eur Respir J* 2001; 18: 901-2.
13. INER, Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía del Tórax. Segundo Consenso Mexicano para el Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC. Edición especial. Cuernavaca: El INER y la SMN y CT; 2002.
14. Rudolf M. The reality of drug use in COPD: the European perspective. *Chest* 2000; 117(2 Suppl):29-32.
15. Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara" (Argentina). Los métodos de investigación epidemiológica. Mar del Plata: El Instituto; 1998. (Módulo 4).
16. Pineda EB, Alvarado EL, Canales FH. Metodología de la investigación: manual para el desarrollo de personal de salud. 2a. ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud; 1994.
17. Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara" (Argentina). Epidemiología, usos y perspectivas. Mar del Plata: El Instituto; 1998. (Módulo 1).
18. Instituto Nacional de Epidemiología " Dr. Juan H. Jara " (Argentina). Las medidas de efecto y de impacto en epidemiología. Mar del Plata: El Instituto; 1 998.(Módulo 5)
19. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Segú JL. Tratamiento de la bronquitis crónica y la EPOC en atención primaria. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:173-8.
20. Miravittles M, Mayordomo M, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. On behalf of the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93:173-9.

